石斛属植物抗肿瘤活性成分及其机制研究进展

李健，王美娜*，赵美丽，李鹤娟，胡玥，陈建兵
（深圳市兰科植物保护研究中心（全国兰科植物种质资源保护中心），广东 深圳 518114）

摘要：石斛属(*Dendrobium*)是兰科植物中的第二大属，很多石斛属植物是传统的名贵药用植物，具有良好的抗肿瘤作用。近年来石斛属抗肿瘤研究取得了显著进展，论文对石斛属植物的抗肿瘤主要活性成分、提取方法以及抗肿瘤机制等方面进行了归纳。石斛属抗肿瘤主要活性成分有多糖、生物碱、菲类、联苄类、芴酮类化合物等，抗肿瘤作用机制主要有增强机体免疫力、抑制癌细胞增殖、促进癌细胞凋亡、调控或阻滞癌细胞周期、抗氧化和清除自由基、改变信号通路传导等。在此基础上，进一步提出加大对石斛属抗癌方面的深入研究，挖掘更多的石斛属药用资源及其特征成分，深入解析它们的抗肿瘤作用机制，建立全面的评价体系，为开发石斛属抗癌药物提供理论基础，为合理、有效地利用石斛属资源提供科学依据。

关键词：石斛属，抗肿瘤，活性成分，作用机制
中图分类号：Q946 **文献标识码：**A

Advances in antitumor active ingredients and mechanisms of *Dendrobium*

LI Jian, WANG Meina*, ZHAO Meili, LI Hejuan, HU Yue, CHEN Jianbing
(*The National Orchid Conservation Center of China and The Orchid Conservation & Research Center of Shenzhen*, Shenzhen 518114, Guangdong, China)

Abstract: *Dendrobium* is the second largest genus of Orchidaceae. Many species of *Dendrobium* are traditional valuable medicinal plants and have pharmacological activities in antitumor. In recent years, remarkable progress has been made in the antitumor researches of *Dendrobium*. The main antitumor ingredients, extraction methods and antitumor mechanisms of *Dendrobium* were summarized in this paper. The main antitumor active ingredients are polysaccharides, alkaloids, phenanthrenes, benzyls and fluorenones. The antitumor mechanisms of *Dendrobium* mainly include enhancing body immunity, inhibiting proliferation of cancer cells, promoting apoptosis of cancer cells, regulating or blocking cancer cell cycle, antioxidation and scavenging free radicals, and changing signal pathway conduction. Based on previous researches, we further proposed that much more effort are needed on the antitumor researches of *Dendrobium*. For example, exploring more antitumor *Dendrobium* resources and their characteristic ingredients, analyzing their antitumor mechanism, and establishing comprehensive evaluation system. This article could provide experimental and theoretical foundations for developing new antitumor medicine from *Dendrobium*, and provide scientific basis for the rational and effective utilizatin of *Dendrobium*

收稿日期：2020-08-05
基金项目：广东省林业科技创新项目（2017KJCX062）[Supported by the Forestry Science and Technology Innovation Project of Guangdong Province (2017KJCX062)]。
作者简介：李健（1979 - ），女，山东泗水人，博士，农艺师，从事兰科植物生态学、药用植物学等方面的研究，(E-mail) etecology@foxmail.com。
***通信作者：**王美娜，博士，工程师，从事兰科植物宏基因组、分类与系统发育学、药用植物学等方面的研究，(E-mail) snow-wmn2005@163.com。

resources.

Keywords: *Dendrobium*, antitumor, active ingredient, mechanism of action

石斛属(*Dendrobium*)是兰科(Orchidaceae)植物中的第二大属，种类繁多，常附生于海拔较高的林中树干或湿润岩石上，喜半荫环境，广泛分布于亚洲、澳大利亚、欧洲等地（Chen et al., 2009）。2009 年，英文版中国植物志记载我国石斛属有 78 种，主要分布于云南、贵州、广西、广东、海南和台湾等地（Chen et al., 2009）。中医药著作记载石斛具有生津益胃、益精强阴等药理作用（国家中医药管理局，1999）。近年来，石斛属的药用价值，特别是其在抗肿瘤活性方面的作用逐渐受到国内外研究者的重视。研究发现，多种石斛属植物具有显著的抗肿瘤作用，如铁皮石斛(*D. catenatum*)可抑制小鼠 Lewis 肺癌肿瘤细胞、人肝癌细胞 HepG2、人肺癌细胞 A549、人畸胎瘤干细胞 NCCIT 及小鼠畸胎瘤干细胞 F9 的生长，诱导 HepG2 癌细胞凋亡（刘亚娟等，2014；王杰等，2014；Xing et al., 2018b; 罗颖懿等，2019）；金钗石斛(*D. nobile*)可抑制结肠腺癌细胞 Caco-2、人三阴性乳腺癌细胞的增殖等（王亚芸，2015；宋林霞，2019）。本文对石斛属主要抗肿瘤活性成分、提取方法、抗肿瘤机制等方面的研究进展进行了综述，以期为深入研究和应用石斛属植物抗肿瘤作用提供参考。

1 石斛属主要抗肿瘤活性成分及作用

石斛属的主要化学成分有多糖、生物碱、菲类、联苄类、芴酮类、黄酮类、木脂素类、香豆素类、蒽醌类、苷类、酯类等化合物（王东晖等，2019）。研究表明，石斛属抗肿瘤作用活性成分主要有生物碱类、多糖类、酚类等（王琳炜，2017；周威等，2018；宋林霞，2019），详见表 1。

表 1 常见石斛属的主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of *Dendrobium*

活性成分 **Active ingredient**	**结构式/分子式** **Structural formula / molecular formula**	**物种来源** **Species**	**肿瘤细胞** **Cancer cell**	**参考文献** **References**
铁皮石斛总多糖 Total polysaccharides of *D. catenatum*		铁皮石斛 *D. catenatum*	涎腺细胞 a-253，肺癌细胞 A549，畸胎瘤干细胞 NCCIT，Lewis 肺癌，肝癌细胞 HepG2，宫颈癌 Hela 细胞 Salivary gland cancer a-253 cell, lung cancer cell A549, teratoma stem NCCIT cell, Lewis lung cancer, liver cancer cell HepG2, cervical cancer Hela cell	Xiang et al., 2013; 刘亚娟等，2014； 王杰等，2014； 王琳炜，2017； Wei et al., 2018; Xing et al., 2018b; Yu et al., 2018

活性成分 **Active ingredient**	结构式/分子式 **Structural formula / molecular formula**	物种来源 **Species**	肿瘤细胞 **Cancer cell**	参考文献 **References**
金钗石斛多糖 Total polysaccharides of *D. nobile*		金钗石斛 *D. nobile*	肉瘤 180 细胞，急性早幼粒细胞白血病 HL-60，慢性骨髓性白血病细胞系 K-562，骨髓单核细胞白血病 WEHI-3，宫颈癌 Hela 细胞 Sarcoma 180 cells, acute promyelocytic leukemia HL-60, chronic myelogenous leukemia cell line K-562, bone marrow monocyte leukemia WEHI-3, cervical cancer Hela cell	Wang et al., 2010; 葛晓军等，2015；严慕贤等，2015

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
金钗石斛生物碱 Total alkaloids of *D. nobile*		金钗石斛 *D. nobile*	乳腺癌 MCF-7 细胞，结肠癌 Caco-2 和 HT-29 细胞，肝癌 HepG2 细胞，胃瘤癌 MNK45 细胞，肺癌 A549 细胞，三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 和 MDA-MB-453 Breast cancer MCF-7 cell, colon adenocarcinoma Caco-2 cell and HT-29 cell, liver cancer HepG2 cell, gastric cancer MNK45 cell, lung cancer A549 cell, triple negative breast cancer cells MDA-MB-231 and MDA-MB-453	安欣等，2015；王亚芸，2015；何沁嶷，2016；和磊等，2017；宋林霞，2019
石斛碱 Dendrobine	$C_{16}H_{25}NO_2$	金钗石斛 *D. nobile*	非小细胞肺癌 A 549 细胞 A549 non-small cell lung cancer cells	Song, 2016; Song et al., 2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
鼓槌石斛素 Chrysotoxine	$C_{18}H_{22}O_5$	鼓槌石斛 *D. chrysotoxum*	慢性髓性白血病细胞 K562 Chronic myelogenous leukemia cell K562	王天山等，1997
		石斛 *Dendrobium* sp.	神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y Neuroblastoma cell SH-SY5Y	Song et al., 2012
鼓槌菲 Chrysotobibenzyl	$C_{19}H_{24}O_5$	鼓槌石斛 *D. chrysotoxum*	慢性髓性白血病细胞 K562 Chronic myelogenous leukemia cell K562	王天山等，1997
		石斛 *Dendrobium* sp.	结肠癌 SW480 Colorectal cancer SW480	崔旭琴等，2011
毛兰素 Erianin	$C_{18}H_{22}O_5$	鼓槌石斛 *D. chrysotoxum*	胃癌细胞 SGC-7901，肝癌细胞株 Huh7 和 HepG2，胰腺癌细胞 MiaPaCa-2，乳腺癌细胞 MDA-468 和 MCF-7，结肠癌细胞 HCC-2998、HCT-116 和 Caco-2，肺癌细胞 A549，膀胱癌细胞系 EJ 和 T24，ER 阳性乳腺癌细胞株 T47D，骨肉瘤 143B 和 Saos2 细胞系，鼻咽癌细胞系 NPC-039 和	洪卫等，2008；苏鹏，2011；Lam et al., 2012; 王晶，2013；朱启彧，2013；崔名扬等，2016；Sun et al., 2016a; Wang et al., 2016; Su et al., 2017; Liu et al., 2019; Zhu et al., 2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
			NPC- BM Gastric cancer SGC-7901, hepatocellular carcinoma cells Huh7 and HepG2, pancreatic carcinoma MiaPaCa-2, breast carcinoma MDA-468 and MCF-7, colon carcinoma cell lines HCC-2998, HCT-116 and Caco-2, lung carcinoma A549, bladder cancer cell lines EJ and T24, ER positive breast cancer cell line T47D, osteosarcoma cell lines 143B and Saos2, nasopharyngeal carcinoma cell lines NPC-039 and NPC-BM	
杓唇石斛素 Moscatilin	$C_{17}H_{20}O_5$	美花石斛 *D. loddigesii* (*D. pulchellum*)	肺癌细胞 A549，食道癌细胞系细胞株 CE81T/VGH 和 BE3，肺癌细胞 H23 Lung cancer cell A549,	Tsai et al., 2010; Chen et al., 2013; Kowitdamrong et al., 2013; Chen et al., 2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
			esophageal cancer cell lines CE81T/VGH and BE3, lung cancer cell H23	
		长苏石斛 *D. brymerianum*	肺癌 H460 Lung cancer cell H460	Pornprom et al., 2015
		叠鞘石斛 *D. denneanum*	胰腺癌细胞株 Panc-1 和 BxPc-3 Panc-1 and BxPc-3 pancreatic cancer cell lines	Zhang et al., 2017
		石斛 *Dendrobium* sp.	下咽鳞癌细胞 Hypopharynx squamous carcinoma cell	Nam et al., 2019
石斛酚 Gigantol	$C_{16}H_{18}O_4$	龙石斛 *D. draconis*	非小细胞肺癌 H460 细胞，肺癌 H460 细胞 Non-small cell lung cancer H460 cells, lung cancer H460 cells	Charoenrungruang et al., 2014; Narumol & Pithi, 2015; Unahabhokha et al., 2016a, b
		叠鞘石斛 *D. denneanum*	肝癌细胞 HepG2 Liver cancer HepG2	陈欢欢，2017
		长苏石斛 *D. brymerianum*	肺癌 H460 细胞 Lung cancer H460 cells	Pornprom et al., 2015
4,4,'-二羟基-3,5-二甲氧基联苄 4,4'-dihydroxy-3,5-dimethoxy dihydrostilbene	$C_{16}H_{18}O_4$	铁皮石斛 *D. catenatum*	卵巢癌 A2780 细胞株 Ovarian cancer cell line A2780	李燕，2009

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
4,4'-二羟基-3,3',5-二甲氧基联苄 4,4'-dihydroxy-3,3',5-dimethoxy dihydrostilbene	$C_{17}H_{20}O_5$	铁皮石斛 *D. catenatum*	卵巢癌 A2780 细胞株，胃癌 BGC-823 细胞株 Ovarian cancer cell line A2780, gastric cancer cell line BGC-823	李燕，2009
丹酚 B densiflorol B	$C_{15}H_{10}O_4$	石斛 *Dendrobium* sp.	下咽鳞癌细胞 Hypopharynx squamous carcinoma cell	Nam et al., 2019
6,7-二甲氧基菲-2,5-二醇 6,7-dimethoxyphenanthrene-2,5-diol	$C_{16}H_{14}O_4$			
Dehydroorchinol	$C_{16}H_{14}O_3$			
1,5,7-trimethoxy-2-phenanthrenol	$C_{16}H_{14}O_4$			
麻黄碱 A Ephemeranthol A	$C_{16}H_{16}O_4$			
3-[(1E)-2-(3-羟基苯基)乙炔基]-5-甲氧基苯酚 3-[(1E)-2-(3-Hydroxyphenyl)ethenyl]-5-methoxyphenol	$C_{15}H_{14}O_3$			

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
石斛菲醌 Denbinobin	H$_3$CO OH O OCH$_3$ O $C_{16}H_{12}O_5$	金钗石斛 *D. nobile* 细茎石斛 *D. moniliforme*	肺癌细胞 A549、卵巢癌细胞 SK-OV-3，早幼粒细胞白血病细胞 HL-60，慢性骨髓白血病细胞 K562，结肠癌 COLO 205 细胞系，前列腺癌 PC3 细胞系 Lung cancer cell A549, ovarian cancer cell SK-OV-3, promyelocytic leukemia cell HL-60, chronic myelogenous leukemia K562 cells, colon cancer cell lines COLO 205, prostate cancer cell lines PC3	Lee et al., 1995; Huang et al.,2005; Yang et al., 2005; Lu et al., 2014
		石斛 *Dendrobium* sp.	肺腺癌细胞 A549，胰腺癌 BxPC-3 和 AsPC-1 细胞，脑胶质母细胞瘤细胞系 GBM8401，下咽鳞癌细胞 Lung adenocarcinoma cells A549, pancreatic adenocarcinoma cells BxPC-3 and AsPC-1, brain	Kuo et al., 2008; Yang et al., 2010; Weng et al., 2013; Nam et al., 2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
			glioblastoma cell lines GBM8401, hypopharynx squamous carcinoma cell	
		铁皮石斛 *D. catenatum*	肝癌细胞 HepG-2，胃癌细胞 SGC-7901，乳腺癌细胞 MCF-7，卵巢癌细胞 HO-8910PM Hapetocelluar carcinoma cell HepG-2, gastric carcinoma cell SGC 7901, breast cancer cell MCF-7, ovarian cancer cell HO-8910PM	郑秋平等，2014；张晓文等，2016
4,5,4'-三羟基-3,3'-二甲氧基联苄 4,5,4,'-trihydroxy-3,3,'-dimethoxybibenzyl	$C_{16}H_{18}O_5$	反瓣石斛 *D. ellipsophyllum*	肺癌细胞 H292 Lung cancer H292 cell	Chaotham et al., 2014; Chaotham & Chanvorachote, 2015; Hlosrichok et al., 2018
杓兰素 Cypripedin	$C_{16}H_{12}O_5$	密花石斛 *D. densiforum*	肺癌细胞 H23 和 H460 Lung cancer cell H23 and H460	Treesuwan et al., 2018; Wattanathamsan et al., 2018
		石斛 *Dendrobium* sp.	下咽鳞癌细胞 Hypopharynx squamous carcinoma cell	Nam et al., 2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
毛兰菲 Confusarin	$C_{17}H_{16}O_5$	鼓槌石斛 *D. chrysotoxum*	慢性髓性白血病细胞 K562 Chronic myelogenous leukemia	王天山等，1997；
3, 4-二甲氧基-2,7-菲二醇 Nudol	$C_{16}H_{14}O_4$	金钗石斛 *D. nobile*	骨肉瘤细胞 U2OS Osteosarcoma cell U2OS	Zhang et al., 2019
Luciantridine	$C_{15}H_{14}O_3$	长苏石斛 *D. brymerianum*	肺癌细胞 H460 Lung cancer cell H460	Pornprom et al., 2015
(−) –和(+)-二萘醌 A (−) – and (+)-denobilone A	$C_{15}H_{14}O_4$ $C_{15}H_{14}O_4$	金钗石斛 *D. nobile*	宫颈癌细胞 HeLa，乳腺癌细胞 MCF-7，肺癌细胞 A549 Cervical cancer cell HeLa, breast cancer cell MCF-7, lung cancer cell A549	Zhou et al., 2016
1,4,7-三羟基-5-甲氧基芴-9-酮 Dendroflorin	$C_{14}H_{10}O_5$	长苏石斛 *D. brymerianum*	肺癌细胞 H460 Lung cancer cell H460	Pornprom et al., 2015
新西兰牡荆苷II Vicenin II	$C_{27}H_{30}O_{15}$	铁皮石斛 *D. catenatum*	肺癌细胞 A549 和 H1299，肝癌细胞 HepG2 Lung cancer cell A549 and H1299, liver cancer cell HepG2	Luo et al., 2019; 罗颖懿等，2019

活性成分 Active ingredient	结构式/分子式 Structural formula / molecular formula	物种来源 Species	肿瘤细胞 Cancer cell	参考文献 References
异佛来心苷 Isoviolanthin	$C_{27}H_{30}O_{14}$	铁皮石斛 *D. catenatum*	肝癌细胞 HCC Liver cancer cell HCC	Xing et al., 2018a
8-(5-羟基-7-甲氧基-9,10-二氢菲-2-基)-7-甲氧基-9,10-二氢菲-2,5-二醇 Phoyunnanin E	$C_{33}H_{26}O_6$	*D. venustum*	肺癌细胞 H23 Lung cancer cell H23	Phiboonchaiyanan et al., 2018

注：铁皮石斛拉丁名在文献中多使用 *Dendrobium officinale*，经文献查证，本文采用 *Dendrobium catenatum*。

Note: *Dendrobium officinale* is often used as latin name of "铁皮石斛(Tie Pi Shi Hu)" in most literatures. After verification, we used *Dendrobium catenatum* instead of *D. officinale* in this paper.

1.1 多糖

多糖是石斛属植物最主要的活性成分，具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、提高免疫力等功效（Xing et al., 2013），主要由葡萄糖、半乳糖、木糖及阿拉伯糖和甘露糖组成（周思静等，2018）。研究发现石斛多糖对肉瘤 180 肿瘤细胞（Wang et al., 2010）、H22 肝癌腹水细胞（何铁光等，2007）、HepG2 人肝癌细（Xing et al., 2018b）、人肺癌细胞 A549（刘亚娟等，2014）、人畸胎瘤干细胞 NCCIT（刘亚娟等，2014）等肿瘤细胞均具有良好的抑制作用。铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖在体外联合白细胞介素-2 能显著增强脐带血及恶性肿瘤病人外周血 LAK 细胞杀伤肿瘤细胞的作用（罗慧玲等，2000）。Tong et al.(2016)研究了齿瓣石斛(*D. devonianum*)茎中水溶性多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤活性和免疫刺激作用，结果表明水溶性多糖可通过改善特异性和非特异性免疫应答以及增加结肠总短链脂肪酸 SCFAs 的浓度，显著抑制 S180 荷瘤小鼠中移植肿瘤的生长。罗傲雪等(2007)研究了叠鞘石斛(*D. denneanum*)不同浓度的多糖、醇提物及水提物对人肝癌细胞 SMMC-7721 生长的抑制作用，结果表明多糖对癌细胞抑制作用最强，是叠鞘石斛(*D. denneanum*)抗肿瘤最为有效的成分。Liu et al.(2019)综述了近年来有关天然多糖抗肿瘤活性的研究进展，认为多糖具有一定的抗肿瘤活性与改善肠道渗漏、避免营养不良、增强免疫稳态有关。Deng et al.(2018)通过研究石斛多糖的结构、化学性质和免疫调节活性，发现石斛多糖可以提高包括 NO 释放和吞噬在内的巨噬细胞的免疫功能，可以作为一种天然的免疫刺激剂。Liu et al.(2019)研究表明石斛多糖有利于免疫抑制条件下的小鼠提高巨噬细胞的生存能力和吞噬能力。球花石斛(*D. thyrsiflorum*)多糖可显著增加脾脏重量、增强巨噬细胞的吞噬功能、加速碳粒的清除以及刺激 B 淋巴细胞的增殖，是良好的免疫调节剂（宋宁等，2006）。黄花石斛(*D. tosaense*)多糖可显著增加脾脏自然杀伤的细胞数量和细胞毒性，增强巨噬细胞吞噬作用，诱导脾细胞中 IL-2 细胞因子和 IFN-γ细胞因子的产生，发挥着强大的免疫调节剂的作用（Yang et al., 2014）。因此，石斛多糖具有抗肿瘤活性的机制可能与石斛多糖具有免疫调节活性密切相关。

1.2 生物碱

石斛属中已发现 52 个生物碱成分，常见含有生物碱的石斛属植物有 7 种，分别为金钗石斛(*D. nobile*)、束花石斛(*D. chrysanthum*)、玫瑰石斛(*D. crepidatum*)、棒节石斛(*D. findleyanum*)、铬黄石斛(*D. friedericksianum*)、报春石斛(*D. primulinum*)和黄喉石斛(*D. signatum*)（李振坚等，2019）。1932 年，铃木秀干首次从金钗石斛(*D. nobile*)中提取到石斛碱，是石斛属植物中最早发现的化合物（徐琼等，2010）。石斛生物碱的药理作用主要表现

在清热解毒、抗肿瘤、降血糖血脂、抗血栓、改善脑供血等方面（何沁嶷，2016；张明辉，2016）。石斛生物碱对多种癌细胞具有抑制作用，如乳腺癌、结肠癌、Lewis 肺癌等。安欣等（2015）研究发现，石斛生物碱可以通过调控乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞周期来诱导细胞凋亡。和磊等（2017）发现，石斛脂溶性生物碱提取物可以诱导上调促细胞凋亡因子，并通过线粒体凋亡途径使释放到胞浆中的凋亡因子与关键蛋白 Caspase-9 酶结合，触发细胞凋亡过程，最终引起人结肠癌 HT-29 细胞凋亡。王杰等（2014）通过研究鲜铁皮石斛(*D. catenatum*)提取物的抗 Lewis 肺癌机制以及对 Lewis 肺癌小鼠瘤块血管内皮生长因子 VEGF、增殖细胞核抗原 PCNA、肿瘤组织微血管密度 MVD 的影响，发现鲜铁皮石斛(*D. catenatum*)生物碱可抑制小鼠 Lewis 肺癌肿瘤细胞的生长，其机制可能是通过促进 T 细胞亚群的生长，与淋巴细胞膜上的 T 细胞生长因子受体结合，从而调节机体的细胞免疫发挥抗肿瘤作用；也可能是通过鲜铁皮石斛(*D. catenatum*)生物碱和多糖联合抑制瘤块 VEGF、PCNA、MVD 的表达来实现的。金钗石斛(*D. nobile*)的水溶性生物碱可通过诱导细胞 G1 期阻滞，从而抑制结肠腺癌细胞 Caco-2 的生长，其水溶性生物碱和脂溶性生物碱粗提物都可激活 Caspase-3 酶，诱导癌细胞凋亡，抑制结肠腺癌细胞 Caco-2 的增殖（王亚芸，2015）。宋林霞（2019）研究了金钗石斛(*D. nobile*)生物碱对三阴性乳腺癌细胞的作用及机制，发现金钗石斛(*D. nobile*)生物碱对人三阴性乳腺癌细胞具有明显的抑制增殖作用。

1.3 酚类化合物

石斛属植物中的酚酸类化合物主要包括菲类、联苄类、芴酮类等，具有抗肿瘤、降血糖、提高免疫力等功效（周婧等，2010；Zhu et al., 2019）。研究发现，石斛酚具有抑制非小细胞肺癌 H460 细胞上皮间质转化的能力（Unahabhokha et al., 2016a），可抑制 H460 细胞的迁移（Charoenrungruang et al., 2014），抑制肝癌细胞 HepG2 的生长及诱导 HepG2 细胞的凋亡（陈欢欢，2017）、抑制乳腺癌细胞的活力和迁移（Yu et al., 2018）。长苏石斛(*D. brymerianum*)全株甲醇提取物分离的 8 种酚类化合物中，杓唇石斛素、石斛酚、lusianthridin 和 dendroflorin 对人类 H460 肺癌细胞具有明显的细胞毒性，表现出一定的抗肿瘤活性（Pornprom et al., 2015）。鼓槌石斛(*D. chrysotoxum*)中含有的鼓槌菲对艾氏腹水癌的抑瘤率可达到 62.25%（马国祥等，1994）。研究发现联苄类化合物具有抗氧化、抗癌等活性（Hu et al., 2008），目前关于石斛成分研究较多的毛兰素即属于联苄类化合物。毛兰素可诱导膀胱癌细胞（朱启彧，2013；Zhu et al., 2019）、鼻咽癌细胞（Liu et al., 2019）、结肠癌 SW480 细胞（崔旭琴等，2011）、结肠癌细胞 Caco-2（崔名扬等，2016）、胃癌细胞 SGC-7901（洪卫等，2008）、乳腺癌 T47D 细胞（Sun et al., 2016a）的凋亡，能够显著抑制人肝癌 Huh7 细胞和 HepG2 细胞的增殖（苏鹏，2011；王晶，2013）。石斛菲醌也是从石斛属中分离出的联苄类化合物。研究表明，石斛菲醌可诱导人类结肠癌 HCT-116 细胞、肺癌 A549 细胞显示出典型的凋亡特征（Chen et al., 2008; Kuo et al., 2008），通过抑制 Rac1 蛋白活性来抑制前列腺癌的迁移（Lu et al., 2014），通过上调卵巢癌增生及转移相关基因 CASP3，CASP9，CAV1 及下调 SOX2 基因的表达来抑制人卵巢癌细胞 HO-8910PM 的增殖和转移（张晓文等，2016）。从密花石斛(*D. densiflorum*)中提取的菲醌物质杓兰素具有抗肿瘤迁移等多种药理活性特性。Treesuwan et al.(2018)使用 H460 和 H23 细胞作为体外模型研究了杓兰素对肺癌细胞的抗转移潜力，结果表明杓兰素通过抑制 Akt/GSK-3β 信号传导减少非小细胞肺癌细胞的上皮间质转化，对抑制肺癌转移具有良好的药理作用。此外，一项关于杓兰素使非小细胞肺癌 H460 细胞对顺铂介导的细胞敏感凋亡的研究表明，杓兰素能够激活 caspase-3 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达，诱导人肺癌 H460 细胞凋亡并增强顺铂介导的癌细胞凋亡，杓兰素作为抗癌药或与顺铂结合使用可能会增加肺癌治疗的成功率（Wattanathamsan et al., 2018）。

2 石斛属主要抗肿瘤活性成分提取方法

石斛属主要活性成分提取方法有水提取（刘奇等，2019）、醇提取（黄丽等，2017）、水提醇沉（贺雨馨等，2018）、超临界流体萃取（马成林，2014）、微波提取（柴连周等，2018）、超声提取（郭旭等，2019）、酶提法（敖娇等，2018）、闪式提取（蔡兴等，2016）、半仿生提取（戴玮等，2018）等，各提取方法的最佳工艺参数，一般需要通过对各项影响实验结果的单因素进行考察实验，结合正交优化实验研究最终确定。

2.1 水提法

水提法是传统的提取方法，提取容积的料液比、浸提温度、提取时间以及提取次数都是影响水提效果较多的单因素。刘奇等（2019）以铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖提取率、固含量为考察指标，提出铁皮石斛(*D. catenatum*)水提最佳工艺条件为料液比 1∶30、提取 3 次、每次提取 5 h。王丽霞等（2019）采用正交试验方法，发现在料液比 1∶80、提取温度 80 ℃、提取 3 次、每次提取 2 h 的工艺条件下铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖提取效率最高。单冰冰等（2017）研究表明，铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖最优提取工艺为料液比为 1∶70、提取温度 90 ℃、提取 2 次、每次提取 78.5 min。王洪云等（2017）通过正交试验对齿瓣石斛(*D. devonianum*)多糖提取的研究发现，最优工艺为料液比 1∶25、温度 100 ℃、提取次数 2 次、每次提取 1 h。水提法操作简单，提取温度高、提取次数多则提取效率高，因此水提法能耗较高，成本相比于其他提取工艺也高。

2.2 酶提取

酶提取效率比较高，近年来应用较广泛（唐政等，2014）。酶的种类、酶的添加量、酶解温度、酶解时间、料液比、pH 值等因素均会影响提取效率。杨岩等（2017）使用 α-L-鼠李糖苷酶提取铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖的研究表明，在加酶量为 2.5%、酶解温度为 40 ℃、酶解时间为 1 h 时提取效率最高。韩冉等（2017）对铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖提取工艺优化及分子量分析的研究表明，果胶酶浓度 1 500 $U\cdot L^{-1}$、酶解 pH 值 6.0、酶解温度 60 ℃为最优提取工艺参数。敖娇等（2018）研究了金钗石斛(*D. nobile*)中生物碱与多糖联合酶提工艺的优化，结果表明，木瓜蛋白酶提取的最佳条件为加酶量 0.10 g，料液比 1∶50，酶解温度 45 ℃，酶解时间 2 h；纤维素酶提取的最佳条件为加酶量 0.30 g，料液比 1∶40，酶解温度 50 ℃，酶解时间 2 h；果胶酶提取的最佳条件为加酶量 0.45 g，料液比 1∶40，酶解时间 2 h。酶提取具有高生产率、能耗低、污染少等优点，但酶反应控制条件要求高，酶解温度、酶解时间、酶用量都影响提取效率，不易操作。

2.3 超声提取

超声提取操作简单，短时间内可以达到较高的提取效率，常用来辅助其他提取工艺技术，具有提取时间短、能耗低、提取效率高等优点。研究表明，超声功率、超声时间、提取温度、料液比参数等因素均会影响提取率。料液比 1∶40、超声时间 30 min、超声功率 240 W、提取 4 次为河南石斛(*D. henanense*)游离氨基酸超声辅助 60%甲醇提取的最优工艺条件（郭旭等，2019）。杨晓娜等（2018）对铁皮石斛(*D. catenatum*)花色苷的超声波辅助 60%的酸性乙醇提取工艺及抗氧化活性的研究表明，花色苷提取最优工艺参数为乙醇体积分数 30%、料液比 1∶20、超声温度 40 ℃、超声时间 70 min、超声波功率 180 W。邱现创等（2018）研究表明，在料液比 1∶50.26、温度 41.74 ℃、超声时间 28.65 min 的条件下，铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖的提取效率最高。魏明等（2016）研究表明，超声波辅助纤维素酶法提取霍山石斛(*D. huoshanense*)多酚最优工艺参数为酶质量浓度 2.1 $mg\cdot mL^{-1}$、酶解温度 57 ℃、酶解时间 71 min、酶解 pH 值 5、超声功率 180 W、超声时间 20 min。余芳等（2016）研究发现，料液比 1∶25、超声时间 40 min、水提时间 120 min、水提温度 80 ℃为超声辅助提取金钗石斛(*D. nobile*)多糖的最优工艺参数。

2.4 微波提取

微波技术具有反应时间短、可进行选择性加热、节能环保、操作简单、反应效率高等优点，较传统水提法工艺在中药天然活性成分提取上的效果良好且应用广泛（柴连周等，2018）。微波功率、微波时间、料液比和辅助提取工艺参数等都是影响提取效率的因素。缪园欣等（2019）对铁皮石斛(*D. catenatum*)花多糖提取工艺及体外抗氧化性研究表明，在料液比 1∶50、微波时间 3 min、超声时间 55 min、微波功率 450 W 的条件下，铁皮石斛(*D. catenatum*)花多糖超声波—微波协同提取效率最高。陈盛余等（2017）将微波技术应用于铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖的提取，得到的最佳工艺条件为料液比 1∶45、提取温度 95 ℃、提取时间 30 min、微波功率 900 W。

在石斛抗肿瘤活性成分的研究中，能否高效提取其活性成分是研究石斛抗肿瘤作用的关键，不同提取方法对石斛有效成分抗肿瘤活性的影响也较为显著，研究发现叠鞘石斛(*D. denneanum*)乙醚提取物相比传统的醇或水提取物对肺癌细胞具有更强的抑制作用（张雪琴等，2019）。李莹等（2018）研究了金钗石斛(*D. nobile*)与叠鞘石斛(*D. denneanum*)不同极性成分的提取及其对肺癌 A549 细胞的抑制作用，结果发现，石斛乙醚提取物对肺癌细胞的抑制作

用较强，水和乙醇提取法对石斛抗肿瘤成分的提取效率较低。利用水提乙醇沉淀法从铁皮石斛(*D. catenatum*)茎中提取纯化后的多糖组分均具有高效的抗氧化和抗肿瘤活性（Xing et al., 2018b）。鲍丽娟（2007）研究了霍山石斛(*D. huoshanense*)、铁皮石斛(*D. catenatum*)、金钗石斛(*D. nobile*)和马鞭石斛(*D. fimhriatum*)的水提物、石油醚、乙酸乙酯及正丁醇提取部位，发现不同极性部位提取物对人宫颈癌 HelsS3 和肝癌 HepG2 细胞株抑制作用程度不同。严慕贤等（2015）研究了金钗石斛(*D. nobile*)水溶性多糖与碱溶性多糖对人宫颈癌 Hela 细胞增殖的影响，结果表明，水溶性多糖质量浓度较高时，对人宫颈癌 Hela 细胞的生长有抑制作用，此作用随着质量浓度的增高而增强，而碱溶性多糖与之相反。综上所述，对石斛活性成分的提取，同一提取方法的最佳工艺条件并不相同，不同工艺的适用范围也没有得到深入研究，但成分提取最佳方案的探索基本遵循了先确定影响因素、然后进行单因素实验和正交实验研究，最终确定最佳工艺参数的规律。

3 石斛属抗肿瘤机制研究

石斛属的抗肿瘤机制主要表现为增强机体免疫力、抑制癌细胞增殖、促进癌细胞凋亡、调控或阻滞细胞周期、抗氧化和清除自由基以及抑制信号通路传导等几个方面。

3.1 增强机体免疫力

免疫系统在人体抵抗癌症的天然防御中占有重要地位，免疫系统可以消除或抑制病毒感染，从而保护宿主免受病毒诱导的肿瘤侵袭；可以及时清除病原体并迅速消炎，阻止有利于肿瘤发生的炎性环境建立；也可以根据肿瘤特异性抗原或细胞应激诱导的分子表达，特异性识别和消除肿瘤细胞（Swann & Smyth, 2007）。研究发现，叠鞘石斛(*D. denneanum*)多糖可通过增强机体的抗氧化能力提高抗肿瘤的免疫功能（罗傲雪等，2007）。Yang et al.(2017)的免疫药理研究表明，自 *D.* Taiseed Tosnobile 中分离的多糖（DTTPS）可增加脾自然杀伤 NK 细胞的数量和 NK 细胞毒性，增强巨噬细胞吞噬作用，诱导 IL-2 细胞因子和 IFN-γ细胞因子产生，DTTPS 可以被认为是有效的免疫调节剂。Huang et al.(2015)使用环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠模型，重点研究了铁皮石斛(*D. catenatum*)栽培种的茎及其两个多糖组分（粗多糖和纯化多糖）的免疫调节功能，研究表明，铁皮石斛(*D. catenatum*)栽培种的免疫调节活性和野生种相同，纯化后的多糖是铁皮石斛(*D. catenatum*)中关键的生物活性成分之一，其主要结构为 O-乙酰-葡甘露聚糖，β-(1→4)糖苷键和 O-乙酰基结构可能是负责免疫调节活动的功能结构。He et al.(2016)研究进一步证实了纯化的结构为 O-乙酰-葡甘露聚糖的铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖具有显著的免疫调节活性，其免疫机制是通过上调 NF-κB 和 ERK1/2 信号通路来实现的。Huang et al.(2018)从铁皮石斛(*D. catenatum*)茎中分离得到的 2, 3-O-乙酰化的 1, 4-β-d-葡甘露聚糖可通过 TLR4 信号通路介导的 NF-κB 诱导免疫反应，从而调节免疫反应、增强免疫力。Liang et al.(2019)研究证明，铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖可增强结直肠癌小鼠肿瘤微环境中细胞毒性 T 淋巴细胞 CTLs 的代谢功能，减少 CTLs 中线粒体的损失，并抑制 CTLs 中免疫抑制因子 PD-1 的表达，恢复肠屏障功能，增强肠道抗肿瘤免疫反应，抑制结直肠癌。综上所述，石斛可以作为免疫调节剂，增强机体免疫力，提高机体抗肿瘤能力。

3.2 抑制癌细胞增殖

抑制癌细胞增殖可保护宿主免受癌症进一步扩大化的影响。研究表明，多种石斛提取物具有抑制癌细胞增殖的作用。鼓槌石斛(*D. chrysotoxum*)中提取的天然产物毛兰素可通过减少 Bcl-2 的表达，激活 Caspase 信号传导，诱导人乳腺癌细胞株 T47D 细胞凋亡，进而有效抑制 T47D 细胞的增殖。毛兰素也能抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的表达并引起细胞周期停滞，通过调节基质金属蛋白酶 MPP 及其组织特异性抑制物 TIMP 的稳态表达来实现抑制 T47D 细胞的迁移，同时不会影响正常乳腺上皮细胞系 MCF10A 的增殖（Sun et al., 2016a）。不同生长年限的铁皮石斛(*D. catenatum*)醇提取物对人肝癌细胞 HepG2、人宫颈癌细胞 Hela 均有抗增殖作用，且生长期限较长的抗 Hela 肿瘤活性作用强（林丽珍等，2018）。铁皮石斛(*D. catenatum*)茎乙醇提取物具有抑制人鼻咽癌 CNE1 和 CNE2 细胞增殖的作用（邓鹏，2010）。叠鞘石斛(*D. denneanum*)乙醚提取物可干扰癌细胞内蛋白等物质的代谢过程，干扰癌细胞正常的黏附功能以及细胞周期调控，使癌细胞的自我修复机制出现异常，导致癌细胞的黏附与增殖功能受损，从而抑制肺癌细胞 A549 的增殖（张雪琴等，2019）。叠鞘石斛(*D. denneanum*)的黄酮类化合物可通过诱导人肝癌细胞 HepG2 细胞显著凋亡来抑制 HepG2 细胞的增殖

（Zhou et al., 2018）。细胞周期蛋白依赖性激酶通过维持细胞周期在控制细胞增殖中起着关键作用（张京玉等，2015），有效活性成分通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的表达量可抑制癌细胞增殖。在对 Huh7 癌细胞的增殖抑制作用中，毛兰素是通过抑制 Akt 激酶活性、下调 Mcl-1 蛋白表达活性以及激活 PARP 活性的方式来实现的（苏鹏，2011）。

3.3 促进癌细胞凋亡

抗肿瘤治疗的障碍主要是恶性肿瘤细胞的抗凋亡能力，癌细胞对凋亡敏感的识别策略是抗肿瘤研究的首要任务（Magwere，2009）。叠鞘石斛(*D. denneanum*)中的杓唇石斛素可增加活性氧 ROS 的生成，调节 Bax/Bcl2（促凋亡蛋白/抗凋亡蛋白）比值，进而诱导胰腺癌细胞凋亡（Zhang et al., 2017）。铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖可通过诱导 Bcl-2 的下调及 Bax 的上调，改变线粒体的功能、ROS 的产生及与凋亡相关蛋白表达来诱导人肝癌细胞 HepG2 的凋亡（Xing et al., 2018b）。在 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 MNNG 诱导的大鼠胃肿瘤发生过程中，铁皮石斛(*D. catenatum*)水提取物可下调 MDA 和 8-羟基-脱氧鸟苷 8-OHdG 的表达，上调 GSH-PX 和 IL-2 的活性，表明铁皮石斛(*D. catenatum*)具有抗氧化作用，可调节肿瘤发生相关的细胞因子，诱导癌细胞凋亡，从而达到预防胃癌的目的（Zhao et al., 2016）。毛兰素通过线粒体膜的改变、死亡受体的激活和 caspase-3、-8、-9 的激活，引起鼻咽癌细胞系（NPC-039 和 NPC-BM）的凋亡和阻滞细胞周期，使用毛兰素及其抑制剂可以增加癌细胞凋亡的发生率（Liu et al., 2019）。*D. venustum* 中分离得到的 Phoyunnanin E 通过活化 caspase-3、-9 和聚合酶的裂解，使细胞核浓缩和碎片化，可显著诱导 H460 肺癌细胞凋亡；Phoyunnanin E 还可通过增加细胞内 p53 蛋白的积累，利用 p53 蛋白依赖途径介导细胞凋亡；Phoyunnanin E 也可诱导 H23 肺癌细胞的凋亡（Phiboonchaiyanan et al., 2018）。

3.4 调控或阻滞细胞周期

细胞周期内 G1 到 S 和 G2 到 M 两个阶段处于复杂活跃的分子水平变化的时期，容易受环境条件的影响，因此，阻滞和调控 G1/S 期、G2/M 期对促进癌细胞凋亡有重要意义。毛兰素可通过诱导骨肉瘤、膀胱癌的细胞周期 G2/M 期阻滞、凋亡和自噬显示出抗肿瘤活性（Wang et al., 2016; Zhu et al., 2019）。细茎石斛(*D. moniliforme*)可通过诱导细胞在 G2/M 期的周期阻滞和调控乳腺癌细胞中的关键生物标志物来降低人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞的生存能力（Sun et al., 2016b）。金钗石斛(*D. nobile*)的菲类衍生物 3, 4-二甲氧基-2,7-菲二醇 Nudol 是细胞周期蛋白依赖性激酶的良好抑制剂，Nudol 通过引起骨肉瘤细胞 U2OS 中 G2/M 期的细胞周期停滞，对骨肉瘤细胞具有抗增殖活性（Zhang et al., 2019）。束花石斛(*D. chrysanthum*)乙醇提取物可通过上调人体抑癌基因 p53 干扰宫颈癌 HeLa 细胞周期进程并导致 S 期细胞的延迟，进而诱导 HeLa 细胞的凋亡（Prasad et al., 2017）。*D. formosum* 乙醇提取物通过对 Dalton 淋巴瘤在细胞周期的 G2/M 期的阻滞，可促进 Dalton 淋巴瘤细胞的明显凋亡，显著增加 Dalton 淋巴瘤小鼠的生存时间（Prasad & Koch, 2014）。

3.5 抗氧化和清除自由基

癌症的发生与发展与自由基过剩密切相关（Stohs，1995），抗氧化和清除自由基对于癌症防治具有重要意义。铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖能抑制 8-羟基-脱氧鸟苷 8-OHdG 的活性，并激活核因子红细胞 2 相关因子 NRF2 途径及其相关的抗氧化酶 HO-1 和氧化还原酶 NQO-1 的表达，改善抗氧化活性并保护胃粘膜细胞免受氧化损伤，防止 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 MNNG 诱导的胃癌癌前病变以及随后的肝肾损害（Zhao et al., 2019b）。铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖可以显著调节胃癌癌前病变大鼠模型中的 9 种内源性代谢产物，其中最重要的一种是甜菜碱，因为它具有很强的抗氧化活性，从而具有一定的抗肿瘤作用（Zhao et al., 2019a）。Paudel et al.(2019)对玫瑰石斛(*D. crepidatum*)茎的乙醇和丙酮提取物的抗氧化性和对癌细胞的细胞毒性进行了研究，结果发现这两种提取物在浓度分别为 73.90 μg·mL^{-1} 和 99.44 μg·mL^{-1} 时显示出对 DPPH 自由基（IC50）的抑制作用，在浓度为 800 μg·mL^{-1} 的条件下，氯仿提取物抑制人宫颈癌 HeLa 细胞生长的 (81.49±0.43)%，己烷提取物抑制人胶质母细胞瘤 U251 细胞生长的 (76.45±4.26)%，研究结果表明玫瑰石斛(*D. crepidatum*)乙醇和丙酮提取物具有抗氧化性和癌细胞毒性。

3.6 抑制信号通路表达

抑制或改变细胞信号通路的表达，可以增强机体免疫力、诱导癌细胞的凋亡、抑制癌细胞增殖和迁移。研究表明，铁皮石斛(*D. catenatum*)多糖的免疫机制是通过上调 NF-κB 和

ERK1/2 信号通路来实现的（He et al., 2016）。在抑制 HepG2 肝癌细胞增殖中，毛兰素诱导的细胞凋亡过程有抑制 Akt 激酶活性、抑制 JAK/STAT3 信号通路、抑制 Wnt 信号通路及 TGF-B3l 信号通路多条分子细胞信号通路参与（苏鹏，2011）。在促进人宫颈癌细胞 HeLa 凋亡过程中，毛兰素是通过调节 ERK1/2 信号通路和线粒体凋亡通路来抑制细胞增殖，促进细胞凋亡（Li et al., 2018）。Yu et al.(2018)研究发现，石斛酚不同剂量处理可降低 HEK293 细胞中磷酸化 LRP6、总 LRP6 和胞质 β-连环蛋白的水平，导致 Wnt 靶标基因 Axin2 和 Survivin 的表达降低，表明石斛酚是 Wnt/β-catenin 通路的新型抑制剂，它能通过下调乳腺癌细胞中磷酸化的 LRP6 和胞质 β-连环蛋白来抑制 Wnt/β-连环蛋白信号传导，抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 的活力和迁移能力。铁皮石斛(*D. catenatum*)提取物可通过激活线粒体凋亡途径和诱导 Wnt/β-catenin 通路的抑制来抑制肝癌 SMMC-7721、BEL-7404 细胞和原发性肝癌细胞的增殖（Guo et al., 2019）。新西兰牡荆苷II是铁皮石斛(*D. catenatum*)抗肿瘤转移的最重要成分之一，研究表明，新西兰牡荆苷II通过使 TGF-β/Smad 和 PI3K/Akt/mTOR 通路失活来抑制转化生长因子 TGF-β1 诱导的肺腺癌 A549 和 H1299 细胞的上皮间质转化 EMT 表型，是阻遏肺腺癌转移的抑制剂（Luo et al., 2019），通过调控 MAPK 信号通路和 Bax/Bcl-2 途径诱导肝癌 HepG2 细胞发生凋亡（罗颖懿等，2019）。铁皮石斛(*D. catenatum*)叶提取物异佛来心苷可通过靶向调节 TGF-β/Smad 和 PI3K/Akt/mTOR 通路，抑制 HepG2 和 Bel-7402 肝癌细胞中 TGF-β1 诱导的 EMT 表型，能明显降低肝癌细胞迁移和入侵能力（Xing et al., 2018a）。

4 展望

据全球肿瘤统计分析结果报道，2018 年全球预计有 1810 万癌症新发病例和 960 万癌症死亡病例，2018 年我国新增病例数占 380.4 万例、死亡病例数占 229.6 万例，我国每天有超过 1 万人确诊癌症，平均每分钟有 7 个人得癌症（Bray et al., 2018）。化学治疗（化疗）是目前治疗癌症最主要的手段之一，但是化疗具有极大的毒副作用，目前尚没有可以完全攻克癌症的有效治疗方法，传统中医药的抗肿瘤作用逐步引起重视。2019 年，《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》指出，“中医药学是中华民族的伟大创造，是中国古代科学的瑰宝，也是打开中华文明宝库的钥匙，为中华民族繁衍生息作出了巨大贡献，对世界文明进步产生了积极影响”。党和政府高度重视中医药工作，随着系列中医药政策文件的发布，中医药发展已上升为国家战略。石斛是我国名贵的中药材，被誉为“九大仙草”之首，近年来国内外对于石斛在抗肿瘤活性成分和抗肿瘤机制方面的研究越来越多。中国石斛属植物中被认定有药用价值的种类已超过 50 多种（曾宋君，2015），药材来源广泛，活性成分复杂，抗肿瘤研究存在作用机制多、靶点广等特点，仍需进一步深入研究，才能为研发石斛新型抗肿瘤药品，为更合理、有效地利用我国宝贵的石斛资源提供科学依据。研究工作可以从以下几个方面开展：（1）目前开展的抗肿瘤活性研究主要集中于铁皮石斛(*D. catenatum*)、金钗石斛(*D. nobile*)、鼓槌石斛(*D. chrysotoxum*)、叠鞘石斛(*D. denneanum*)、束花石斛(*D. chrysanthum*)、霍山石斛(*D. huoshanense*)等少数石斛属物种，石斛属药用种质资源及其药用价值有待进一步发掘。（2）石斛抗肿瘤活性成分的研究多为总提取物和一级结构分析，构效关系研究较少，需要进一步探索和解析活性成分的作用机理和物质结构之间的关系。（3）石斛属天然产物作为具有生物活性的先导化合物，对其进行结构改造的研究较少，需进一步加强对石斛天然产物的结构改造和活性研究，为后期深入开发石斛类新药做准备。（4）近年来有关石斛属药用次生代谢产物的生物合成途径的研究特别是其相关调控基因的研究虽然较多但仍不够深入和全面，需进一步利用转录组、基因组、代谢组等多组学技术手段，寻找有效活性成分的关键调控基因和代谢途径，探索提高活性成分表达或异源生物合成途径，促进石斛属资源保护和可持续利用。（5）石斛属抗肿瘤药理活性实验研究多集中在体外细胞和小鼠模型上，体内代谢和吸收机制及体内转化稳定性研究较少，今后在条件成熟的情况下，需开展临床研究。

参考文献:

AN X, REN JW, LI HY, et al., 2015. A study of the effect of dendrobine from *Dendrobium nobile* on Mcf-7 cell apoptosis in mitochondrial pathway [J]. Acta Agric Univ Jiangxi (Nat Sci Ed), 37(5): 920-926. [安欣，任建武，李虹阳，等，2015. 金钗石斛生物碱对 mcf-7 细胞线粒体凋亡通路研究[J]. 江西农业大学学报，37(5)：920-926.]

AO J, BAO JK, XIA YJ, 2018. Optimization of combined enzymatic extraction for alkaloids and polysaccharides from *Dendrobium nobile* [J]. Chin Trad Pat Med, 40(4): 830-834. [敖娇，鲍家科，夏玉吉，2018. 金钗石斛中生物碱与多糖联合酶提工艺的优化[J]. 中成药，40(4)：830-834.]

BAO LJ, 2007. Study on antitumor effects of four species of *Dendrobium* [D]. Hefei: Hefei University of Technolgy: 1-44. [鲍丽娟，2007. 四种石斛抗肿瘤活性的研究[D]. 合肥：合肥工业大学：1-44.]

BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA-A Cancer J Clin, 68(6): 394-424.

CAI X, WANG MN, LIANG QH, et al., 2016. Optimization of homogenate extraction technology of polysaccharides from *Dendrobium officinale* Kimura et Migo leaf by response surface method [J]. Asia-Pacific Trad Med, 12(7): 48-52. [蔡兴，王美娜，梁权辉，等，2016. 响应面法优化铁皮石斛叶闪式提取工艺[J]. 亚太传统医药，12(7)：48-52.]

CHAI LZ, DONG ST, ZHANG XQ, 2018. Overview of *Dendrobium* and microwave technology [J]. Chem Enterp Manag, 35: 226. [柴连周，董寿堂，张旭强，2018. 中药石斛与微波技术的概况[J]. 化工管理，35：226.]

CHAOTHAM C, CHANVORACHOTE P, 2015. A bibenzyl from *Dendrobium ellipsophyllum* inhibits migration in lung cancer cells [J]. J Nat Med, 69(4): 565-574.

CHAOTHAM C, PONGRAKHANANON V, SRITULARAK B, et al., 2014. A bibenzyl from *Dendrobium ellipsophyllum* inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and sensitizes lung cancer cells to anoikis [J]. Anticancer Res, 34(4): 1931-1938.

CHAROENRUNGRUANG S, CHANVORACHOTE P, SRITULARAK B, et al., 2014. Gigantol, a bibenzyl from *Dendrobium draconis*, inhibits the migratory behavior of non-small cell lung cancer cells [J]. J Nat Prod-Lloydia, 77(6): 1359-66.

CHEN CA, CHEN CC, SHEN CC, et al., 2013. Moscatilin induces apoptosis and mitotic catastrophe in human esophageal cancer cells [J]. J Med Food, 16(10): 869-877.

CHEN HH, 2017. Gigantol plays anti-tumor and anti-oxidative effects by regulating PI3K/Akt pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine: 9-58. [陈欢欢，2017. 石斛酚通过调节 PI3K/Akt 通路发挥抗肿瘤与抗氧化作用[D]. 广州：广州中医药大学：9-58.]

CHEN SY, ZHAO DD, XIE Y, et al., 2017. Study on the technology of extracting polysaccharides from dried stems of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo by microwave method [J]. Food Res Dev, 38(6): 49-52. [陈盛余，赵丹丹，谢瑜，等，2017. 铁皮石斛多糖的微波辅助提取工艺研究[J]. 食品研究与开发，38(6)：49-52.]

CHEN TH, PAN SL, GUH JH, et al., 2008. Denbinobin induces apoptosis by apoptosis-inducing factor releasing and DNA damage in human colorectal cancer HCT-116 cells [J]. Naunyn-Schmiedeberg’s Arch Pharmacol, 378(5): 447-457.

CHEN WK, CHEN CA, CHI CW, et al., 2019. Moscatilin inhibits growth of human esophageal

cancer xenograft and sensitizes cancer cells to radiotherapy [J]. J Clin Med, 8(2): 187.

CHEN X, LIU Z, ZHU G, et al., 2009. Flora of China: Orchidaceae [J]. Beijing: Science Press, 25: 382-382.

Chinese Materia Medica Commission of National Administration Of Traditional Chinese Medicine, 1999. Chinese materia Medica 8(22) [M]. 1st ed. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press: 705-711. [国家中医药管理局《中华本草》编委会，1999. 中华本草8(22) [M]. 1版.上海：上海科技出版社：705-711.]

CUI MY, KANG DD, HE L, et al., 2016. Erianin induces apoptosis of human colorectal cancer Caco-2 cells [J]. Sci Technol Food Ind, 37(16): 352-356.[崔名扬，康丹丹，和磊，等，2016. 鼓槌石斛毛兰素诱导人结肠癌 Caco-2 细胞凋亡[J].食品工业科技，37(16)：352-356.]

CUI XQ, SU P, ZHU QY, 2011. Molecular mechanism of apoptosis of human colorectal cancer SW480 cells induced by erianin [J]. Chin J Appl Environ Biol, 17(4): 512-516.[崔旭琴，苏鹏，朱启彧，等，2011.毛兰素诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡的分子机制[J].应用与环境生物学报，17(4)：512-516.]

DAI W, LUO JP, 2018. Optimization on semi-bionic extraction technology of polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* and evaluation on its anti-inflammatory activity [J]. J Anhui Agric Sci, 46(23): 151-154.[戴玮，罗建平，2018.霍山石斛多糖的半仿生提取工艺优化与抗炎活性评价[J].安徽农业科学，46(23)：151-154.]

DENG P, 2010. Studies on the curing of nasopharyngealcarcinoma (NPC) with *Dendrobium officinal* stem [D]. Nanning: Guangxi Medical University: 7-54.[邓鹏，2010.铁皮石斛抗鼻咽癌的作用研究[D].南宁：广西医科大学：7-54.]

DENG Y, LI M, CHEN LX, et al., 2018. Chemical characterization and immunomodulatory activity of acetylated polysaccharides from *Dendrobium devonianum* [J]. Carbohyd Polym, 180: 238-245.

GE XJ, ZHENG LM, WANG YL, et al., 2015. Study on effect of *Dendrobium nobile* polysaccharides on expression of WT1 gene in myeloid leukemia cells [J]. Chongqing Med J, 10: 1305-1307.[葛晓军，郑丽梅，王永伦，等，2015.金钗石斛多糖对髓系白血病细胞 WT1 基因表达的影响[J].重庆医学，10：1305-1307.]

GUO X, CHEN ND, CHEN NF, et al., 2019. Optimization of ultrasound-assisted extraction of total free amino acid from *Dendrobium henanense* [J]. Guizhou Agric Sci, 47(4): 136-139.[郭旭，陈乃东，陈乃富，等，2019.河南石斛游离氨基酸超声辅助提取工艺条件的优化[J].贵州农业科学，47(4)：136-139.]

GUO Z, ZHOU Y, YANG J, et al., 2019. *Dendrobium candidum* extract inhibits proliferation and induces apoptosis of liver cancer cells by inactivating Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Biomed Pharmacotherapy, 110: 371-379.

HAN R, LI Q, WANG RH, et al., 2017. Extraction technology optimization and molecular weight analysis of polysaccharide from *Dendrobium candidum* [J]. Farm Products Processing, 17(9): 28-32.[韩冉，李卿，王汝华，等，2017.铁皮石斛多糖提取工艺优化及分子量分析[J].农产品加工，17(9)：28-32.]

HE L, LUO J, WANG YY, et al., 2017. Fat-soluble alkaloids extracted from *Dendrobium nobile* Lindl induced apoptosis of human colorectal cancer HT-29 cells [J]. Sci Technol Food Ind, 38(3): 170-174.[和磊，罗婧，王亚芸，等，2017.金钗石斛脂溶性生物碱提取物诱导人结肠癌 HT-29 细胞凋亡[J].食品工业科技，38(3)：170-174.]

HE QY, 2016. Study on the accumulation law and anti-tumor activity of *Dendrobium nobile*

alkaloids [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University: 13-50.［何沁嶷，2016. 金钗石斛中生物碱积累规律及抗肿瘤活性研究[D]. 成都：四川农业大学：13-50.］

HE TB, HUANG YP, YANG L, et al., 2016. Structural characterization and immunomodulating activity of polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. Int J Biol Macromol, 83: 34-41.

HE TG, YANG LT, LI YR, et al., 2007. Physicochemical properties and antitumor activity of polysaccharide DCPP1a-1 from suspension-cultured protocorms of *Dendrobium candidum* [J]. Nat Prod Res Dev, 19(4) :578-583.［何铁光，杨丽涛，李杨瑞，等，2007. 铁皮石斛原球茎多糖 DCPP1a-1 的理化性质及抗肿瘤活性[J]. 天然产物研究与开发，19(4):578-583.］

HE YX, ZENG YX, ZHU TT, et al., 2018. Integral analysis of *Dendrobium nobile* and its extracts by infrared spectroscopy [J]. Tianjin J Trad Chin Med, 35(7): 543-549.［贺雨馨，曾宇馨，祝天添，等，2018. 金钗石斛及其提取物的红外光谱整体解析[J]. 天津中医药，35(7)：543-549.］

HLOSRICHOK A, SUMKHEMTHONG S, SRITULARAK B, et al., 2018. A bibenzyl from *Dendrobium ellipsophyllum* induces apoptosis in human lung cancer cells [J]. J Nat Med, 2018, 72(10): 1-11.

HONG W, MA SL, DU LB, et al., 2008. Experimental study of erianin inducing apotosis in gastric carcinoma SGC-7901 [J]. Bull Chin Cancer, 17(6): 499-501.［洪卫，马胜林，杜灵彬，等，2008. 毛兰素诱导胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的实验研究[J]. 中国肿瘤，17(6)：499-501.］

HU JM, CHEN JJ, YU H, et al., 2008. Two novel bibenzyls from *Dendrobium trigonopus* [J]. J Asian Nat Prod Res, 10(7): 653-657.

HUANG L, WEN FJ, LI GQ, et al., 2017. Research on optimizing extraction technology of polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. J Yunnan Agric Univ (Nat Sci Ed), 32(5): 884-888.［黄丽，文凤娟，李桂琼，等，2017. 铁皮石斛多糖提取工艺及优化研究[J]. 云南农业大学学报(自然科学版)，32(5)：884-888.］

HUANG XJ, NIE SP, CAI HL, et al., 2015. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan): Part IV. Immunomodulatory activity *in vivo* [J]. J Funct Food, 15: 525-532.

HUANG YC, GUH JH, TENG CM, 2005. Denbinobin-mediated anticancer effect in human K562 leukemia cells: role in tubulin polymerization and Bcr-Abl activity [J]. J Biomed Sci, 12(1): 113-121.

HUANG YP, HE TB, CUAN XD, et al., 2018. 1, 4-β-d-Glucomannan from *Dendrobium officinale* activates NF-κB via TLR4 to regulate the immune response [J]. Molecules, 23(10): 2658.

KOWITDAMRONG A, CHANVORACHOTE P, SRITULARAK B, et al., 2013. Moscatilin inhibits lung cancer cell motility and invasion via suppression of endogenous reactive oxygen species [J]. Biomed Res Int, 2013: 1-11.

KUO CT, HSU MJ, CHEN BC, et al., 2008. Denbinobin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells via Akt inactivation, Bad activation, and mitochondrial dysfunction [J]. Toxicol Lett, 177(1): 48-58.

LAM F, BRADSHAW TD, MAO H, et al., 2012. ZJU-6, A novel derivative of Erianin, shows potent anti-tubulin polymerisation and anti-angiogenic activities [J]. Invest New Drug, 30(5): 1899-1907.

LEE Y, PARK J, BEAK N, et al., 1995. *In vitro* and *in vivo* antitumoral phenanthrenes from the Aerial Parts of *Dendrobium nobile* [J]. Planta Med, 61(2).

LI M, HE Y, PENG C, et al., 2018. Erianin inhibits human cervical cancer cell through regulation of tumor protein p53 via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. Oncol lett, 16(4): 5006-5012.

LI Y, LIU J, ZHANG XQ, et al., 2018. Extraction of components with different polarities from *Dendrobium* and their inhibitory action on lung cancer cells [J]. Chin J Appl Environ Biol, 24(1): 13-19. [李莹，刘静，张雪琴，等，2018. 石斛不同极性成分的提取及其对肺癌细胞的抑制作用[J]. 应用与环境生物学报，24(1)：13-19.]

LI Y, 2009. Study on the chemical constituents of *Dendrobium candidum* [D]. Beijing: Chinese Union Medical University: 111-112. [李燕，2009. 铁皮石斛化学成分的研究[D]. 北京：中国协和医科大学：111-112.]

LI ZJ, WANG YC, HAN B, et al., 2019. Research progress on constituents of alkaloids in plants from *Dendrobium* Sw. [J]. Chin Trad Herbal Drug, 50(13): 3246-3254. [李振坚，王元成，韩彬，等，2019. 石斛属植物生物碱成分研究进展[J]. 中草药，50(13)：3246-3254.]

LIANG J, LI H, CHEN J, et al., 2019. *Dendrobium officinale* polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response [J]. Pharmacol Res, 148: 104417.

LIN LZ, XU SJ, YANG YJ, et al., 2018. Comparison of antitumor activity of ethanol extract from *Dendrobium officinal* cultivated in imitating wild condition for different years [J]. Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2018, 29(2): 149-154. [林丽珍，许仕锦，杨永军，等，2018. 不同生长年限的仿野生铁皮石斛醇提物的抗肿瘤活性比较[J]. 中药新药与临床药理，29(2)：149-154.]

LIU L, LI M, YU M, et al., 2019. Natural polysaccharides exhibit anti-tumor activity by targeting gut microbiota [J]. Int J Biol Macromol, 121: 743-751.

LIU Q, DU W, SHEN KF, et al., 2019. Study on the water extraction process of *Dendrobium candidum* [J]. Strait Pharm J, 31(4): 27-31 [刘奇，杜昕，慎凯峰，等，2019. 铁皮石斛水提工艺的研究[J]. 海峡药学，31(4)：27-31.]

LIU W, YAN R, ZHANG L, 2019. *Dendrobium sonia* polysaccharide regulates immunity and restores the dysbiosis of the gut microbiota of the cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice [J]. Chin J Nat Med, 17(8): 600-607.

LIU YJ, WANG SH, ZHANG M, et al., 2014. Study on immune and antitumor activity of *Dendrobium officinale* polysaccharides [J]. Guangzhou Chem Ind, 42(10):58-60. [刘亚娟，王诗豪，张铭，等，2014. 铁皮石斛多糖抗癌及免疫活性研究[J]. 广州化工，42(10)：58-60.]

LIU YT, HSIEH MJ, LIN JT, et al., 2019. Erianin induces cell apoptosis through ERK pathway in human nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Pharm, 111: 262-269.

LU TL, HAN CK, CHANG YS, et al., 2014. Denbinobin, a phenanthrene from *Dendrobium nobile*, impairs prostate cancer migration by inhibiting Rac1 activity [J]. Amer J Chin Med, 42(6): 1539-1354.

LUO AX, SONG GB, ZHAI Z, et al., 2007. Inhibiting effect of tumor by *Dendrobium denneanum* [J]. Chin J Appl Environ Biol, 2: 184-187. [罗傲雪，宋关斌，淳泽，等，2007. 迭鞘石斛抗肿瘤作用研究 [J] 应用与环境生物学报，2：184-187.]

LUO HL, CAI TY, CHEN QL, et al., 2000. Enhancement of *Dendrobium candidum* polysaccharide on killing effect of LAK cells of umbilical cord blood and peripharal blood of cancer patients *in vitro* [J]. Chin J Cancer, 12: 1124-1126. [罗慧玲，蔡体育，陈巧伦，等，

2000. 石斛多糖增强脐带血和肿瘤病人外周血 LAK 细胞体外杀伤作用的研究[J]. 癌症，12：1124-1126.]

LUO YY, LI YR, LEI ZX, et al., 2019. Antioxidation activities in Vicenin II isolated from *Dendrobii Officinalis* and effect on HepG2 cells [J]. Chin J Exp Trad Med Formul, 25(1): 51-58. [罗颖懿，李运容，雷肯熙，等，2019. 铁皮石斛共性黄酮类成分新西兰牡荆苷 II 的体外抗氧化与诱导 HepG2 细胞凋亡的作用[J]. 中国实验方剂学杂志，25(1)：51-58.]

LUO YY, REN ZY, DU BY, et al., 2019. Structure identification of ViceninII extracted from *Dendrobium officinale* and the reversal of TGF-β1-induced epithelial⁻mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells through TGF-β/Smad and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. Molecules, 24(1): 144.

MA CL, 2014. A preliminary study on extraction by supercritical CO_2, component analysis, immune function of the *Dendrobium candid* leaves [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University: 15-49. [马成林，2014. 铁皮石斛叶超临界 CO_2 萃取、成分分析及免疫功能初步研究[D]. 南京：南京农业大学：15-49.]

MA GX, XU GJ, XU LS, et al., 1994. Iuhibitory effects of *Dendrobium chrysotoxutm* and its constiuents on the mouse HePA and ESC [J]. J China Pharm Univ, 3: 188-189. [马国祥，徐国钧，徐珞珊，等，1994. 鼓槌石斛及其化学成分的抗肿瘤活性作用[J]. 中国药科大学学报，3：188-189.]

MAGWERE T, 2009. Escaping immune surveillance in cancer: is denbinobin the panacea? [J]. Brit J Pharm, 157(7): 1172-1174.

MIAO YX, LIAO MX, SUN AH, et al., 2019. Study on optimum extraction of polysaccharides from flowers of *Dendrobium officinale* and its antioxidantion activity *in vitro* [J]. Food Res Dev, 40(2): 52-56. [缪园欣，廖明星，孙爱红，等，2019. 铁皮石斛花多糖提取工艺及体外抗氧化性研究[J]. 食品研究与开发，40(2)：52-56.]

NAM B, RYU SM, LEE D, et al., 2019. Identification of two new phenanthrenes from Dendrobii herba and their cytotoxicity towards human hypopharynx squamous carcinoma cell (FaDu) [J]. Molecules, 24(12): 2339.

NARUMOL B, PITHI C, 2015. Gigantol suppresses cancer stem cell-like phenotypes in lung cancer cells [J]. Evid-Based Complement Altern, 2015: 1-10.

PAUDEL MR, CHAND MB, PANT B, et al., 2019. Assessment of antioxidant and cytotoxic activities of extracts of *Dendrobium crepidatum* [J]. Biomolecules, 9(9): 478.

PHIBOONCHAIYANAN PP, PETPIROON N, SRITULARAK B, et al., 2018. Phoyunnanin E induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via p53 activation and down-regulation of survivin [J]. Anticancer Res, 38(11): 6281-6290.

PORNPROM K, KESARIN B, PITHI C, et al., 2015. Cytotoxic and antimigratory activities of phenolic compounds from *Dendrobium brymerianum* [J]. Evid-Based Complement Altern, 350-410.

PRASAD R, KOCH B, 2014. Antitumor activity of ethanolic extract of *Dendrobium formosum* in T-cell lymphoma: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. Biomed Res Int, 6: 753451.

PRASAD R, RANA NK, KOCH B, 2017. *Dendrobium chrysanthum* ethanolic extract induces apoptosis via p53 up-regulation in HeLa cells and inhibits tumor progression in mice [J]. J Complement Integrat Med.

QIU XC, ZHAO N, LI C, et al., 2018. Optimization of extraction of polysaccharide from *Dendrobium officinale* and its antioxidant effect on drosophila melanogaster [J]. Food Sci,

39(2): 273-280. [邱现创，赵宁，李晨，等，2018. 铁皮石斛多糖提取工艺优化及对果蝇抗氧化能力的影响[J]. 食品科学，39(2)：273-280.]

SHAN BB, CHEN K, LI T, et al., 2017. Optimization of hot water extraction for polysaccharides in *Dendrobium officinale* Kimura et Migo from Guizhou by uniform design [J]. J Zunyi Med Univ, 40(5): 560-563. [单冰冰，陈宽，李婷，等，2017. 均匀设计法优化黔产铁皮石斛多糖热水浸提工艺[J]. 遵义医学院学报，40(5)：560-563.]

SONG JX, SHAW PC, WONG NS, et al., 2012. Chrysotoxine, a novel bibenzyl compound selectively antagonizes MPP^+, but not rotenone, neurotoxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells [J]. Neurosci Lett, 521(1): 76-81.

SONG LX，2019. Effect and mechanism of *Dendrobium nobile* Lindl alkaloids on triple negative breast cancer cells [D]. Zunyi: Zunyi Medical University: 7-65. [宋林霞，2019. 金钗石斛生物碱对三阴性乳腺癌细胞的作用及机制研究[D]. 遵义：遵义医科大学：7-65.]

SONG N, LU Y, QIU MH, 2006. Studies on immunomodulation of polysaccharide from *Dendrobium thyrsiflorum* Rchb.f [J]. Nat Prod Res Dev, 18(3): 445-448. [宋宁，陆瑛，邱明华，2006. 球花石斛多糖免疫调节作用的研究[J]. 天然产物研究与开发，18(3)：445-448.]

SONG TH, CHEN XX, LEE CKF, et al., 2019 Dendrobine targeting JNK stress signaling to sensitize chemotoxicity of cisplatin against non-small cell lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytomedicine, 53: 18-27.

SONG TH, 2016. Study on the therapeutic effect of dendrobine from *Dendrobium officinale* on non-small cell lung carcinoma[D]. Hong Kong: University of Hong Kong, SAR. Retrieved from http://dx.doi.org/10.5353/th_b5731096.

STOHS SJ, 1995.The role of free radicals in toxicity and disease [J]. J Basic Clin Physiol Pharm, 6(3-4): 205-228.

SU C, ZHANG P, LIU J, et al., 2017. Erianin inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase –induced tumor angiogenesis [J]. Biomed Pharm, 88: 521-528.

SU P, WANG J, AN JX, 2011. Inhibitory effect of erianin on hepatocellular carcinoma (HCC) huh7 cells [J]. Chin J Appl Environ Biol, 17(5): 662-665. [苏鹏, 王晶, 安君霞, 等，2011. 毛兰素对人肝癌 Huh7 细胞的抑制作用[J]. 应用与环境生物学报，17(5)：662-665.]

SUN J, FU X, WANG Y, et al., 2016a. Erianin inhibits the proliferation of T47D cells by inhibiting cell cycles, inducing apoptosis and suppressing migration [J]. Amer J Transl Res, 8(7): 3077-3086.

SUN J, GUO Y, FU X, et al., 2016b. *Dendrobium candidum* inhibits MCF-7 cells proliferation by inducing cell cycle arrest at G2/M phase and regulating key biomarkers [J]. Oncotargets Therapy, 9(1): 21-30.

SWANN JEREMY B, SMYTH MARK J, 2007. Immune surveillance of tumors [J]. J Clin Invest, 117(5): 1137-1146.

TANG Z, CHEN XX, HUANG XZ, 2014. Optimization of the extraction technology of *Dendrobium* polysaccharides from *Dendrobium officinale* by mixed enzyme [J]. N Hortic, 6: 132-134. [唐政，陈小香，黄献珠，2014. 混合酶提法提取铁皮石斛中石斛多糖的优化工艺研究[J]. 北方园艺，6：132-134.]

TONG L, WANG L, ZHOU X, et al., 2016. Antitumor activity of *Dendrobium devonianum* polysaccharides based on their immunomodulatory effects in S180 tumor-bearing mice [J]. RSC Advances, 6(46): 40250-40257.

TREESUWAN S, SRITULARAK B, CHANVORACHOTE P, et al., 2018. Cypripedin diminishes an epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells through suppression of Akt/GSK-3β signaling [J]. Sci Rep, 8(1): 8009.

TSAI AC, PAN SL, LIAO CH, et al., 2010. Moscatilin, a bibenzyl derivative from the India orchid *Dendrobrium loddigesii*, suppresses tumor angiogenesis and growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Lett, 292(2): 160-170.

UNAHABHOKHA T, CHANVORACHOTE P, PONGRAKHANANON V, 2016a. The attenuation of epithelial to mesenchymal transition and induction of anoikis by gigantol in human lung cancer H460 cells [J]. Tumor Biol, 37(7): 8633-8641.

UNAHABHOKHA T, CHANVORACHOTE P, SRITULARAK B, et al., 2016b. Gigantol inhibits epithelial to mesenchymal process in human lung cancer cells [J]. Evid-Based Complement Altern, 2: 1-10.

WANG DH, FAN B, SUN J, et al., 2019. Research progress on chemical components of plants of *Dendrobium* Sw. [J] Food Nutr Chin, 25(3):12-18. [王东晖，范蓓，孙晶，等，2019. 石斛属植物化学成分的研究进展[J]. 中国食物与营养，25(3)：12-18.]

WANG H, ZHANG T, SUN W, et al., 2016. Erianin induces G2/M-phase arrest, apoptosis, and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and in vivo [J]. Cell Death Disease, 7(6): e2247.

WANG HY, WANG WJ, MA GY, et al., 2017. Orthogonal test for extraction of polysaccharides from *Dendrobium nobile* [J]. Yunnan J Trad Chin Med Mat Med, 38(10): 75-76. [王洪云，王文静，马光宇，等，2017. 正交试验提取齿瓣石斛多糖工艺优化研究[J]. 云南中医中药杂志，38(10)：75-76.]

WANG J, 2013. Chemical synthesis, anti-hepatocarcinoma activity and target prediction of the active ingredient of *Dendrobium* [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences: 9-57. [王晶，2013. 石斛活性成分毛兰素的化学合成、抗肝癌活性及靶标预测[D]. 北京：中国科学院大学：9-57.]

WANG J, GE YH, ZHOU C, et al., 2014. Study on the mechanism of extracts from fresh *Dendrobium candidum* against lewis lung cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 31(8): 953-957. [王杰，葛颖华，周萃，等，2014. 鲜铁皮石斛提取物抗 Lewis 肺癌的机制研究[J]. 中国现代应用药学，31(8)：953-957.]

WANG JH, LUO JP, ZHA XQ, et al., 2010. Comparison of antitumor activities of different polysaccharide fractions from the stems of *Dendrobium nobile* Lindl [J]. Carbohyd Polym, 79(1): 114-118.

WANG LW, 2017. Structural characterization of polysaccharide DOPA-1 isolated from *Dendrobium officinale* Kimura et Migo in Huoshan and its apoptosis effect on HepG2 cell [D]. Zhenjiang: Jiangsu University: 1-62. [王琳炜，2017. 霍山铁皮石斛多糖 DOPA-1 的结构特征及对 HepG2 细胞凋亡的影响[D]. 镇江：江苏大学：1-62.]

WANG LX, LIU MZ, WANG F, et al., 2019. Study on extraction and antioxidant activity of polysaccharides from *Dendrobium candidum* [J]. Chin Food Addit, 30(2): 85-90. [王丽霞，刘孟宗，王芳，等，2019. 铁皮石斛多糖提取及抗氧化活性研究[J]. 中国食品添加剂，30(2)：85-90.]

WANG TS, LU YM, MA GX, et al., 1997. Growth inhibition of *Dendrobium* on K(562) tumor cell line *in vitro* [J]. Res Dev Nat Prod, 9(2): 4-6. [王天山，陆跃鸣，马国祥，等，1997. 鼓槌石斛中化学成分对 K_(562)肿瘤细胞株生长抑制作用体外试验[J]. 天然产物研究与开

发，9(2): 4-6.］

WANG YY, 2015. Alkaloids extracted from *Dendrobium* and their activity to suppress Caco-2 cells [D]. Beijing: Beijing Forestry University: 1-48.［王亚芸，2015. 石斛生物碱提取及其抑制 Caco-2 活性的研究[D]. 北京：北京林业大学：1-48.］

WATTANATHAMSAN O, TREESUWAN S, SRITULARAK B, et al., 2018. Correction to: Cypripedin, a phenanthrenequinone from *Dendrobium densiflorum*, sensitizes non-small cell lung cancer H460 cells to cisplatin-mediated apoptosis [J]. J Nat Med, 72(3): 816-816.

WEI M, LIU Y, CAI WR, et al., 2016. Optimization on ultrasonic-assisted extraction of polyphenols from *Dendrobium huoshanense* and its antioxidant activity [J]. Food Mach, 32(7): 136-140.［魏明，刘艳艳，蔡为荣，等，2016. 霍山石斛多酚超声波辅助提取工艺优化及其抗氧化活性研究[J]. 食品与机械，32(7)：136-140.］

WEI Y, WANG L, WANG D, et al., 2018. Characterization and antitumor activity of a polysaccharide isolated from *Dendrobium officinale* grown in the Huoshan County [J]. Chin Med, 13: 47.

WENG HY, HSU MJ, CHEN CC, et al., 2013. Denbinobin induces human glioblastoma multiforme cell apoptosis through the IKKα-Akt-FKHR signaling cascade [J]. Eur J Pharmacol, 698(1-3): 103-109.

XIANG L, STEPHEN SZE CW, NG TB, et al., 2013. Polysaccharides of *Dendrobium officinale* inhibit TNF-α-induced apoptosis in A-253 cell line [J]. Inflamm Res, 62(3): 313-324.

XING S, YU W, ZHANG X, et al., 2018a. Isoviolanthin extracted from *Dendrobium officinale* reverses TGF-β1-mediated epithelial‑mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells via deactivating the TGF-β/Smad and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 19(6): 1556.

XING S, ZHANG X, KE H, et al., 2018b. Physicochemical properties of polysaccharides from *Dendrobium officinale* by fractional precipitation and their preliminary antioxidant and anti-HepG2 cells activities *in vitro* [J]. Chem Cent J, 12(1): 100-103.

XING X, CUI SW, NIE S, et al., 2013. A review of isolation process, structural characteristics, and bioactivities of water-soluble polysaccharides from *Dendrobium* plants [J]. Bioact Carbohyd Dietary Fibre, 1(2): 131-147.

XU Q, CHEN SH, LU GY, 2010. Progress in chemical constituents and related pharmacology of three different species of *Dendrobium* [J]. Asia-Pac Trad Med, 6(4): 115-118.［徐琼，陈素红，吕圭源，2010. 3 种不同石斛的化学成分及相关药理学研究进展[J]. 亚太传统医药，6(4)：115-118.］

XUE DB, 2016. Effect of *Dendrobium* polysaccharide on antitumor effect of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. Biotechnol World, 99(2): 192-200.［薛达冰，2016. 石斛多糖对肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞抗肿瘤作用的影响[J]. 生物技术世界，99(2)：192-200.］

YAN MX, WEI G, LIU KY, et al., 2015. Effect of water-soluble and alkali -soluble polysaccharides extracted from *Dendrobium nobile* Lindle. against hela cell proliferation [J]. Trad Chin Drug Res Clin Pharm, 26(2): 195-198.［严慕贤，魏刚，刘康阳，等，2015. 金钗石斛水溶性多糖与碱溶性多糖对 Hela 细胞增殖的影响[J]. 中药新药与临床药理，26(2)：195-198.］

YANG CR, GUH JH, TENG CM, et al., 2010. Combined treatment with denbinobin and fas ligand has a synergistic cytotoxic effect in human pancreatic adenocarcinoma BxPC-3 cells

[J]. Brit J Pharmacol, 157(7):1175-1185.
YANG KC, UEN YH, SUK FM, et al., 2005. Molecular mechanisms of denbinobin-induced anti-tumorigenesis effect in colon cancer cells [J]. World J Gastroenterol, 11(20): 3040-3045.
YANG LC, HSIEH CC, WEN CL, et al., 2017. Structural characterization of an immunostimulating polysaccharide from the stems of a new medicinal *Dendrobium* species: *Dendrobium* taiseed tosnobile [J]. Int J Biol Macromol, 103: 1185-1193.
YANG LC, LU TJ, HSIEH CC, et al., 2014. Characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides derived from *Dendrobium tosaense* [J]. Carbohyd Polym, 111: 856-863.
YANG XN, YANG LH, XIE WY, et al., 2018. Ultrasonic assisted extraction of anthocyanin from *Dendrobium officinale* and its antioxidant activity [J]. J Baoshan Teach Coll, 37(5): 12-18. [杨晓娜，杨丽华，谢雯颖，等，2018. 铁皮石斛花色苷的超声波辅助提取工艺及抗氧化活性[J]. 保山学院学报，37(5)：12-18.]
YANG Y, LI LJ, WU ML, et al., 2017. Optimization of enzymatic extraction of polysaccharide content and volatile components from *Dendrobium candidum* [J]. Acta Laser Biol Sin, 26(3): 274-280. [杨岩，李利君，吴妙灵，等，2017. 酶法提取铁皮石斛多糖工艺优化及对挥发性成分的影响研究[J]. 激光生物学报，26(3)：274-280.]
YU F, ZHENG P, HA Q, et al., 2016. Study on the extraction of *Dendrobium nobile* Lindl polysaccharide [J]. Food Res Dev, 37(21): 46-50. [余芳，郑萍，哈清，等，2016. 金钗石斛多糖提取工艺研究[J]. 食品研究与开发，37(21)：46-50.]
YU S, WANG Z, SU Z, et al., 2018. Gigantol inhibits Wnt/β-catenin signaling and exhibits anticancer activity in breast cancer cells [J]. BMC Complement Altern Med, 18(1): 59.
YU W, REN Z, ZHANG X, et al., 2018. Structural characterization of polysaccharides from *Dendrobium officinale* and their effects on apoptosis of HeLa cell line [J]. Molecules, 23(10): 2484.
ZENG SJ, 2015. Introduction of Chinese medicinal *Dendrobium* [J]. Flowers, 4: 19-26. [曾宋君，2015. 中国药用石斛种类介绍[J]. 花卉，4：19-26.]
ZHANG JY, WANG QL, HOU XH, et al., 2015. Rencent advances in cyclin-dependent kinase inhibitors with purine scaffold [J]. Chin J Org Chem, 35(5):1022-1032. [张京玉，王清龙，侯学会，等，2015. 具有嘌呤结构的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂研究进展[J]. 有机化学，35(5)：1022-1032.]
ZHANG L, FANG Y, XU XF, et al., 2017. Moscatilin induces apoptosis of pancreatic cancer cells via reactive oxygen species and the JNK/SAPK pathway [J]. Mol Med Rep, 15(3): 1195-1203.
ZHANG MH, 2016. The effect of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids on blood glucose in db/db mice and the mechanisms [D]. Zunyi: Zunyi Medical University: 6-38. [张明辉，2016. 金钗石斛总生物碱对 db/db 小鼠血糖的影响及机制研究[D]. 遵义：遵义医学院：6-38.]
ZHANG XQ, LI Y, LIU J, et al., 2019. Quantitative proteomics of inhibitory mechanism of *Dendrobium denneanum* ether extract on lung cancer cells [J]. J Chin Mat Med, 44(4): 765-773. [张雪琴，李莹，刘静，等，2019. 迭鞘石斛乙醚提取物对肺癌细胞抑制机制的定量蛋白质组学研究[J]. 中国中药杂志，44(4)：765-773.]
ZHANG XW, CHENG M, WANG XJ, et al., 2016. Denbinobin suppresses ovarian cancer proliferation and metastasis [J]. Pharmacol Clin Chin Mat Med, 32(3): 72-75. [张晓文，程敏，王学军，等，2016. 金钗石斛菲醌对人卵巢癌细胞增殖和转移的抑制作用[J]. 中药药理与临床，32(3)：72-75.]

ZHANG YY, ZHANG QQ, XIN W, et al., 2019. Nudol, a phenanthrene derivative from *Dendrobium nobile*, induces cell cycle arrest and apoptosis and inhibits migration in osteosarcoma cells [J]. Drug Design Dev Ther, 13: 2591–2601.

ZHAO Y, LI B, WANG G, et al., 2019a. *Dendrobium officinale* polysaccharides inhibit 1-Methyl-2-Nitro-1-Nitrosoguanidine induced precancerous lesions of gastric cancer in rats through regulating Wnt/β-Catenin pathway and altering serum endogenous metabolites [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 24(14): 2660.

ZHAO Y, LIU Y, LAN XM, et al., 2016. Effect of *Dendrobium officinale* extraction on gastric carcinogenesis in rats [J]. Evid-Based Complement Altern, 2016(5): e19647.

ZHAO Y, SUN Y, WANG G, et al., 2019b. *Dendrobium officinale* polysaccharides protect against MNNG-induced PLGC in rats via activating the NRF2 and antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1 [J]. Oxid Med Cell Longevity, 9310245.

ZHENG QP, QIU DS, LIU XJ, et al., 2014. Study on antitumor active components of *Dendrobium candidum* [J]. Mod Food Sci Technol, 30(5): 12-17. [郑秋平，邱道寿，刘晓津，等，2014. 铁皮石斛抗肿瘤活性成分的探究[J]. 现代食品科技，30（5）：12-17.]

ZHOU C, LUO Y, LEI Z, et al., 2018. UHPLC-ESI-MS analysis of purified flavonoids fraction from stem of *Dendrobium denneaum* Paxt. and its preliminary study in inducing apoptosis of HepG2 cells [J]. Evid-Based Complement Altern, 2018: 1-10.

ZHOU J, XU ZL, KONG HW, et al., 2010. Comparison of phenolic components among different species of *Dendrobium* (Shihu Fengdou) and determination of their active components-moscatilin and gigantol [J]. Chin J Chromatogr, 28(6):566-571. [周婧，许志良，孔宏伟，等，2010. 不同石斛枫斗中酚酸类活性成分的比较及杓唇石斛素和石斛酚含量的测定[J]. 色谱, 28(6):566-571.]

ZHOU SJ, LIU GJ, ZHOU M, et al., 2018. Progress in research on polysaccharides from *Dendrobium* plants [J]. Food Sci, 39(21):316-322. [周思静，刘桂君，周敏，等，2018. 石斛多糖的研究进展[J]. 食品科学，39(21)：316-322.]

ZHOU W, ZENG QF, XIA J, et al., 2018. Antitumor phenanthrene constituents of *Dendrobium nobile* [J]. Chin Pharm J, 53(20): 19-22. [周威，曾庆芳，夏杰，等，2018. 金钗石斛的菲类抗肿瘤活性成分研究[J]. 中国药学杂志，53(20)：19-22.]

ZHOU XM, ZHENG CJ, GAN LS, et al., 2016. Bioactive phenanthrene and bibenzyl derivatives from the stems of *Dendrobium nobile* [J]. J Nat Prod-Lloydia Acs Jnatprod, 6b00252.

ZHU Q, SHENG Y, LI W, et al., 2019. Erianin, a novel dibenzyl compound in *Dendrobium* extract, inhibits bladder cancer cell growth via the mitochondrial apoptosis and JNK pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 371: 41-54.

ZHU QY, 2013. The antitumor potential and molecular mechanisms of erianin in human bladder cancer cells [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University: 1-48. [朱启彧，2013. 毛兰素诱导膀胱癌细胞凋亡及其分子机制[D]. 成都：西南交通大学：1-48.]